

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 7 月 5 日 (05.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/48234 A1

(51) 国際特許分類: C12P 13/04 // C12N 9/78, (C12N 9/78, C12R 1:01) (C12N 9/78, C12R 1:15) (C12N 9/78, C12R 1:05) (C12N 9/78, C12R 1:74)

Kazumasa) [JP/JP]; 〒419-0107 静岡県田方郡函南町平井41-1 Shizuoka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/09353

(74) 代理人: 吉岡正志, 外(YOSHIOKA, Masashi et al.); 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目3番5号 赤坂アビタシオンビル3階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 12 月 27 日 (27.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11-370588

1999 年 12 月 27 日 (27.12.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 青木肇也 (AOKI, Toshiya) [JP/JP]; 〒710-0835 岡山県倉敷市四十瀬544-5 Okayama (JP). 川上 潔 (KAWAKAMI, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒247-0008 神奈川県横浜市栄区本郷台 2-17-2 Kanagawa (JP). 大坪一政 (OTSUBO,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 01/48234 A1

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING GLYCINE

(54) 発明の名称: グリシンの製造方法

(57) Abstract: A process for producing glycine characterized in that, in converting glycinonitrile into glycine while forming ammonia as the by-product by hydrolyzing an aqueous glycinonitrile solution in a hydrolysis system under the action of a microbial enzyme, the hydrolysis system contains an organic impurity compound inhibiting the microbial enzyme, which has a molecular weight of 95 or more and contains at least one member selected from the group consisting of nitril group, carboxyl group, amido group, amino group, hydroxyl group and trimethyleneamine structure, and the hydrolysis is carried out under such conditions that the content of the above-described organic impurity compound inhibiting the microbial enzyme in the hydrolysis system is maintained at 10% by weight or less, based on the weight of the hydrolysis system, throughout the hydrolysis.

[続葉有]



(57) 要約:

グリシノニトリル水溶液を、加水分解反応系において、微生物酵素の作用下に加水分解反応に付して該グリシノニトリルをアンモニアを副生しながらグリシンに変換する際に、該加水分解反応系は該微生物酵素を阻害する分子量が95以上であり、ニトリル基、カルボキシル基、アミド基、アミノ基、ヒドロキシル基及びトリメチレンアミン構造からなる群より選ばれる少なくとも1つを含む有機不純物化合物を含有し、該加水分解反応の間、該加水分解反応系における該微生物酵素を阻害する該有機不純物化合物の含有量が、該加水分解反応系の重量に対して10重量%以下に維持される条件下で該反応を行うことを包含することを特徴とするグリシンの製造方法が開示される。

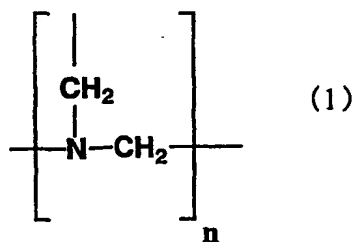
請 求 の 範 囲

1. グリシンの製造方法にして、

グリシノニトリル水溶液を提供し、

該グリシノニトリル水溶液を、加水分解反応系において、ニトリル基の加水分解活性を有する微生物酵素の作用下に加水分解反応に付して該グリシノニトリルをアンモニアを副生しながらグリシンに変換し、

該加水分解反応系は該微生物酵素を阻害する少なくとも1つの有機不純物化合物を含有し、該微生物酵素を阻害する該少なくとも1つの有機不純物化合物は、分子量が9.5以上であり、ニトリル基、カルボキシル基、アミド基、アミノ基、ヒドロキシル基及びトリメチレンアミン構造からなる群より選ばれる少なくとも1つを含有し、該トリメチレンアミン構造は下記式(1)：



(式中、nは1以上の整数を表わす。)、
で表わされる骨格を有し、

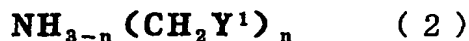
該加水分解反応を、該加水分解反応の間、該加水分解反応系における該微生物酵素を阻害する該有機不純物化合物の含有量が、該加水分解反応系の重量に対して10重量%以下に維持される条件下で行い、

そして、

該加水分解反応系からグリシンを単離する、
ことを包含することを特徴とする方法。

2. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも1つの有機不純物化合物が、シアン化水素、ホルムアルデヒド及びアンモニアからのグリシノニトリルの合成、及びグリシノニトリルのグリシンとアンモニアへの加水分解からなる群より選ばれる少なくとも1つの反応において副生物として生成されたものであることを特徴とする請求項1に記載の方法。

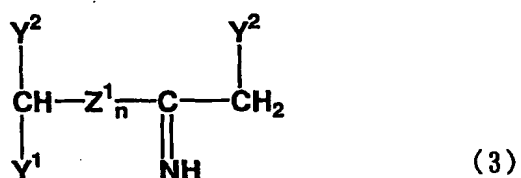
3. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも1つの有機不純物化合物が、下記式(2)で表わされる化合物を含むことを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。



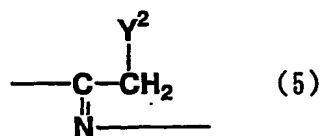
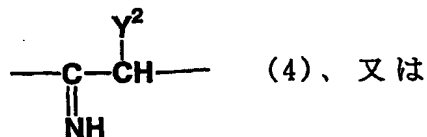
(式中、各 Y^1 は独立にニトリル基、カルボキシル基又はアミド基を表わし、 n は2又は3を表わす。)

4. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも1つの有機不純物化合物が、下記の化合物(a)及び(b)からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物を含むことを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。

(a) 下記式(3) :



(式中、 Y^1 はニトリル基、カルボキシル基又はアミド基を表わし、各 Y^2 は独立にアミノ基又はヒドロキシル基を表わし、 n は0以上の整数を表わし、 Z^1 はそれぞれ独立に下記式(4)又は(5)で表わされる。)

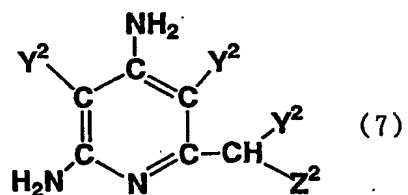
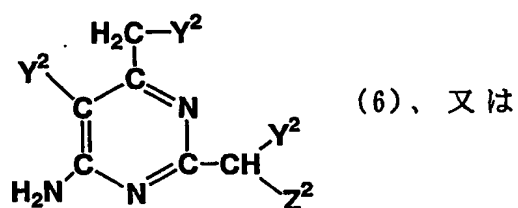


(式中、各 Y^2 は独立にアミノ基又はヒドロキシル基を表

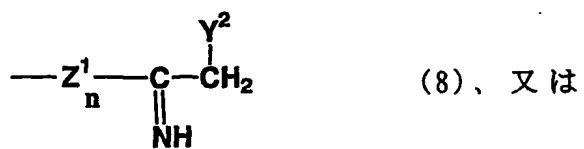
わす。)

で表わされる化合物、及び、

(b) 下記式 (6) 又は (7) :



(式中、各 Y^2 は独立にアミノ基又はヒドロキシル基を表わし、各 Z^2 は独立に下記式 (8) 又は (9) で表わされる。)

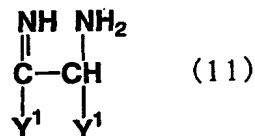
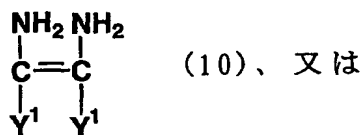


(式中、 Y^2 はアミノ基又はヒドロキシル基を表わし、 Z^1 はそれぞれ式(3)において定義した通りであり、 n は0以上の整数を表わす。)

で表わされる化合物。

5. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも1つの有機不純物化合物が、下記の化合物(c)及び(d)からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物を含むことを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。

(c) 下記式(10)又は(11) :



(式中、各 Y^1 は独立にニトリル基、カルボキシル基又はアミド基を表わす。)

で表わされる化合物、及び、

(d) 下記式(12) :

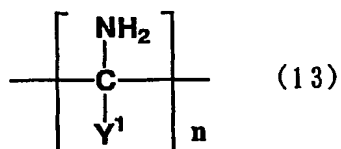


(式中、 n は 4 以上の整数を表わす。)

で表わされる化合物。

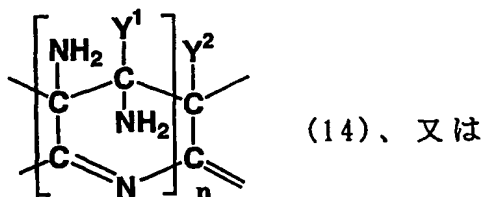
6. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも 1 つの有機不純物化合物が、下記の骨格 (e) 及び (f) からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの骨格を分子内に有する化合物を含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の方法。

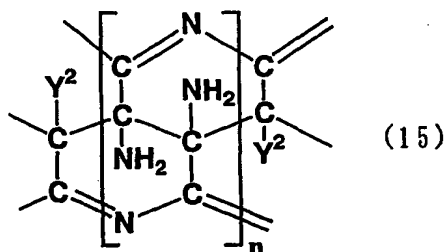
(e) 下記式 (13) :



(式中、各 Y^1 は独立にニトリル基、カルボキシル基又はアミド基を表わし、 n は 2 以上の整数を表わす。) で表わされる骨格、及び、

(f) 下記式 (14) 又は (15) :



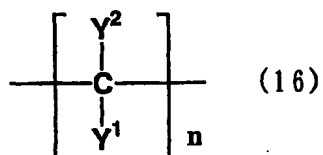


(式中、 Y^1 はそれぞれ独立にニトリル基、カルボキシル基又はアミド基を表わし、各 Y^2 は独立にアミノ基又はヒドロキシル基を表わし、 n は 1 以上の整数を表わす。)

で表わされる骨格。

7. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも 1 つの有機不純物化合物が、下記の骨格 (g) 及び (h) からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの骨格を分子内に有する化合物を含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の方法。

(g) 下記式 (16) :

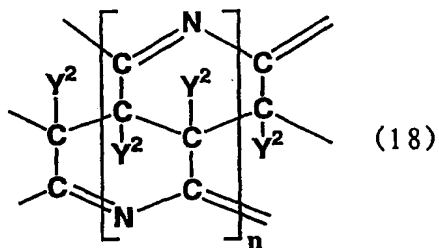
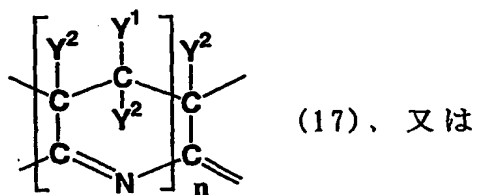


(式中、各 Y^1 は独立にニトリル基、カルボキシル基又はアミド基を表わし、各 Y^2 は独立にアミノ基又はヒドロキシ

ル基を表わし、 n は 2 以上の整数を表わす。)

で表わされる骨格、及び、

(h) 下記式 (17) 又は (18) :



(式中、 Y^1 はそれぞれ独立にニトリル基、カルボキシル基又はアミド基を表わし、各 Y^2 は独立にアミノ基又はヒドロキシル基を表わし、 n は 1 以上の整数を表わす。)

で表わされる骨格。

8. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも 1 つの有機不純物化合物が、ヘキサメチレンテトラミンを含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の方法。

9. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも 1 つの有機不純物

化合物が、重水中で測定した ^{13}C -NMRスペクトルにおいて、53～100 ppmの間にピークを示すことを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載の方法。

10. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも1つの有機不純物化合物が、該加水分解反応系について測定した紫外可視吸収スペクトルにおいて、340～380 nm及び440～480 nmに吸収極大を示すことを特徴とする請求項1～9のいずれかに記載の方法。

11. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも1つの有機不純物化合物の分子量が、130以上であることを特徴とする請求項1～10のいずれかに記載の方法。

12. 該微生物酵素を阻害する該少なくとも1つの有機不純物化合物の濃度が、該加水分解反応系の重量に対して1重量%以下であることを特徴とする請求項1～11のいずれかに記載の方法。

13. 該加水分解反応系が、該加水分解反応系の重量に対して5重量ppm以下の酸素を溶存させていることを特徴とする請求項1～12のいずれかに記載の方法。

14. 該加水分解反応を、密閉反応系、不活性ガスで加圧した反応系、不活性ガスを流通させた反応系又は大気圧未満の圧力の反応系を用いて行い、該加水分解反応系に溶存する酸素濃度を抑制することを特徴とする請求項1～13のいずれかに記載の方法。

15. 該加水分解反応を、アンモニアが溶存する該加水分解反応系で行うこと特徴とする請求項1～14のいずれかに記載の方法。

16. 該加水分解反応を、グリシノニトリルの重量に対して2重量%以下の電解質を含む該加水分解反応系で行うことを特徴とする請求項1～15のいずれかに記載の方法。

17. ニトリル基の加水分解活性を有する該微生物酵素が、アシネトバクター属、ロドコッカス属、コリネバクテリウム属、アルカリゲネス属、マイコバクテリウム属、ロドシュードモナス属及びキャンディダ属からなる群より選ばれる属の微生物に由来することを特徴とする請求項1～16のいずれかに記載の方法。

18. 該アシネトバクター属の菌株が、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した寄託番号FERMB

100

P-2451のアシネトバクター sp. AK226株、又は通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した寄託番号FERM BP-7413のアシネトバクター sp. AK227株であることを特徴とする請求項17に記載の方法。

19. 該ロドコッカス属の菌株が、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した寄託番号FERM BP-5219のロドコッカス マリス BP-479-9株であることを特徴とする請求項17に記載の方法。

20. 該コリネバクテリウム属の菌株が、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した寄託番号FERM BP-7414のコリネバクテリウム sp. C5株、又は、アメリカン タイプ カルチャー コレクションに寄託した寄託番号ATCC 21419のコリネバクテリウム ニトリロフィラスであることを特徴とする請求項17に記載の方法。

21. 該アルカリゲネス属の菌株が、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した寄託番号FERM BP-4750のアルカリゲネス フェカリス IFO 13111株であることを特徴とする請求項17に記載の方法。

22. 該マイコバクテリウム属の菌株が、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した寄託番号FERMBP-2352のマイコバクテリウム sp. AC777株であることを特徴とする請求項17に記載の方法。

23. 該ロドシュードモナス属の菌株が、アメリカン タイプカルチャー コレクションに寄託された寄託番号ATCC 11167のロドシュードモナス スフェロイデスであることを特徴とする請求項17に記載の方法。

24. 該キャンディダ属の菌株が、アメリカン タイプカルチャー コレクションに寄託された寄託番号ATCC 20311のキャンディダ トロピカリスであることを特徴とする請求項17に記載の方法。

25. 該加水分解反応系からグリシンの単離を行い、一方、グリシンの回収とは別に副生アンモニアを回収することを特徴とする請求項1～24のいずれかに記載の方法。

26. グリシン及びアンモニアを、蒸留、反応蒸留、不活性ガスによる同伴、イオン交換、抽出、貧溶媒を用いた再沈殿、及び濃縮又は冷却による晶析からなる群より選ばれる少なくとも1つの操作により別々に回収することを特徴とする請求

項 25 に記載の方法。

27. アンモニアを蒸留、反応蒸留又は不活性ガスによる同伴により回収し、そして、グリシンを、アンモニア回収後の残液の濃縮又は冷却による晶析に付すことにより回収することを特徴とする請求項 26 に記載の方法。

28. 該方法が、下記の工程を包含することを特徴とする請求項 1～27 のいずれかに記載の方法。

(1) 密閉反応系において、水性媒体中でアルカリ触媒の存在下にシアン化水素をホルムアルデヒドと反応させてグリコロニトリル水溶液を得、

(2) 該グリコロニトリル水溶液にアンモニアを添加して反応させ、水を生成しながらグリシノニトリル水溶液を得、大部分のアンモニアと水の一部を蒸留分離し、グリシノニトリル水溶液と未分離のアンモニアを含む加水分解反応系を得、

(3) 分離したアンモニアを工程 (2) にリサイクルし、

(4) 該加水分解反応系を、密閉反応系内の該加水分解反応系に添加した微生物によって産生される微生物酵素の作用下に加水分解反応に付し、該グリシノニトリルをアンモニアを副生しながらグリシンに変換し、

(5) 該微生物及び該微生物酵素を、遠心濾過及び膜濾過からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの操作により分離し、

工程（１）～（５）で副生した該微生物酵素を阻害する有機不純物化合物の一部を、膜濾過及び吸着剤を用いた分離からなる群より選ばれる少なくとも１つの操作により分離し、

（６）分離した該微生物及び該微生物酵素は工程（４）にリサイクルし、

（７）工程（４）で副生したアンモニアと工程（４）の後で該加水分解反応系に残る過剰量の水を蒸留分離し、分離したアンモニアと水は工程（２）にリサイクルし、

（８）工程（７）の後又は工程（７）と同時に、該グリシンを晶析により分離し、

（９）分離された該グリシンの結晶を乾燥する。

29. グリシノニトリル水溶液を提供し、該グリシノニトリル水溶液を加水分解反応に付して該グリシノニトリルをアンモニアを副生しながらグリシンに変換し、そして、加水分解反応系から該グリシンを単離することを包含するグリシンの製造方法において、該グリシノニトリルの加水分解をアンモニアの存在下で行うことを特徴とする方法。

30. アンモニアの濃度が、グリシノニトリル 1 mol に対して 0.001～5 mol であることを特徴とする請求項 29 に記載の方法。

31. グリシノニトリル水溶液を提供し、該グリシノニトリル水溶液を加水分解反応に付して該グリシノニトリルをアンモニアを副生しながらグリシンに変換し、そして、加水分解反応系から該グリシンを単離することを包含するグリシンの製造方法において、塩基及び酸の不存在下で、該加水分解反応系からグリシンの単離を行い、一方、グリシンの回収とは別に副生アンモニアを回収することを特徴とする方法。

32. グリシン及びアンモニアを、蒸留、反応蒸留、不活性ガスによる同伴、イオン交換、抽出、貧溶媒を用いた再沈殿、及び濃縮又は冷却による晶析からなる群より選ばれた少なくとも1つの操作により別々に回収することを特徴とする請求項31に記載の方法。

33. アンモニアを蒸留、反応蒸留又は不活性ガスによる同伴により回収し、そして、グリシンを、アンモニア回収後の残液の濃縮又は冷却による晶析に付すことにより回収することを特徴とする請求項32に記載の方法。